

**Medicaments containing amyloid-beta-protein formation and/or secretion inhibitors, are used for treating hypertension, diabetes, arteriosclerosis, rheumatism, cardiac infarction, inflammation or sepsis**

Publication number: DE10043282  
Publication date: 2002-03-28  
Inventor: HEININGER KURT (DE)  
Applicant: HEININGER KURT (DE)  
Classification:  
- international: **A61K31/00; A61K31/00; (IPC1-7): A61K45/00**  
- European: A61K31/00  
Application number: DE20001043282 20000902  
Priority number(s): DE20001043282 20000902

**Report a data error here**

**Abstract of DE10043282**

The use of amyloid- beta -protein formation and/or secretion inhibitors (I) is novel in the production of medicaments for the treatment of diseases other than Alzheimer's disease, Down's syndrome or Dutch type cerebral hemorrhage.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**  
①⑩ **DE 100 43 282 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:  
**A 61 K 45/00**

②① Aktenzeichen: 100 43 282.4  
②② Anmeldetag: 2. 9. 2000  
④③ Offenlegungstag: 28. 3. 2002

DE 100 43 282 A 1

⑦① Anmelder:  
Heininger, Kurt, Dipl.-Chem. Prof. Dr., 40597  
Düsseldorf, DE  
  
⑦④ Vertreter:  
Patentanwälte Leifert & Steffan, 40213 Düsseldorf

⑦② Erfinder:  
gleich Anmelder

⑤⑥ Entgegenhaltungen:  
US 60 15 831 A  
US 59 77 074 A  
US 56 24 937 A  
US 55 52 426 A  
WO 00 24 390 A1  
WO 00 12 102 A1  
WO 00 09 119 A1  
WO 00 07 995 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verwendung von Inhibitoren der Amyloid-beta-Protein-Bildung

⑤⑦ Verfahren zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten vielfältiger Genese durch Hemmung der Bildung und Sekretion von Amyloid  $\beta$  Protein.  
Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Substanz, die die Bildung und Sekretion von A $\beta$  verhindert, zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten vielfältiger Genese.

DE 100 43 282 A 1

## Beschreibung

- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Inhibitoren der Amyloid- $\beta$ -Protein-Bildung und/oder Amyloid- $\beta$ -Protein-Sekretion zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten mit Ausnahme der Alzheimer-Erkrankung, des Down-Syndroms und cerebraler Hämorrhagien des holländischen Typs.
- [0002] Die Ursache der Alzheimer Erkrankung ist unklar. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch einen progredienten Verlust kognitiver Fähigkeiten und eine zunehmende Atrophie des Gehirns, die durch bildgebende Verfahren (CT, MRT) in vivo sichtbar wird. Die Diagnose wird gesichert durch den autopsischen Befund einer Vielzahl sogenannter seniler Plaques, rundlicher Ablagerungen, in den Gehirnen der Erkrankten. Gestützt durch den Befund, dass ein Bestandteil dieser Plaques, fibrilläres Amyloid- $\beta$ -Protein ( $A\beta$ ), in vitro neurotoxisch ist, schreibt ein weitverbreitet akzeptiertes Konzept (Hardy und Higgins, Science 256: 184, 1992) den Plaques die entscheidende pathogenetische Bedeutung zu. Fibrilläres  $A\beta$  entsteht durch Konformationsänderung aus löslichem  $A\beta$ . Lösliches  $A\beta$  ist ein normales zelluläres Stoffwechselprodukt das durch proteolytische Spaltung aus einem grösseren membranständigen Protein, dem Amyloid Precursor Protein (APP), entsteht. Vielfältige, zum Teil widersprüchliche zelluläre Wirkungen von löslichem  $A\beta$  wurden beschrieben. So kann es sowohl neurotrophisch (Whitson et al., Science 243: 1488, 1989; Yankner et al., Science 250: 279, 1990) als auch neurotoxisch (Shearman et al., Proc Natl Acad Sci USA 91: 1470, 1994) wirken. Insgesamt bestehen derzeit aber keine konkreten Vorstellungen, wie lösliches  $A\beta$  in der pathophysiologischen Kaskade, die zur Alzheimer Erkrankung führt, beteiligt sein könnte.
- [0003] Als Mittel zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung und des Down-Syndroms werden in einer großen Zahl von Patentanmeldungen verschiedene Substanzen vorgeschlagen, die die Bildung und Sekretion von Amyloid- $\beta$ -Protein hemmen.
- [0004] Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese bekannten Wirkstoffe nicht nur zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung und des Down-Syndroms geeignet sind, sondern ebenso zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten vielfältiger Genese.
- [0005] Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Verfahren zu beschreiben und pharmazeutisch wirksame Substanzen anzugeben, die durch Hemmung der Bildung und Sekretion von Amyloid- $\beta$ -Protein beim Menschen und bei Säugetieren die Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten vielfältiger Genese bewirken.
- [0006] Über die gesamte Dauer der Evolution lassen sich einheitliche, stereotype Reaktionsweisen von Zellen erkennen, deren Muster durch einzellige Organismen (Protisten) festgelegt und durch mehrzellige Lebewesen (Metazoa) variiert und hierarchisiert, aber nicht entscheidend verändert wurden. Geraten Zellen unter Nährstoffmangel oder metabolischen Stress, wird ihre metabolische Aktivität gedrosselt. Zusätzlich werden zunächst hochkalorische Energiedepots mobilisiert (bei Metazoa Depotfette, bei Protisten Polyhydroxybutyrat) und der Energiegewinnung zugeführt. Demgegenüber wird die Verbrennung von Glucose gehemmt. Da es auch Ausgangsstoff für eine Reihe von Zellbaustoffen und anabolen Prozessen ist, ist es dann zu wertvoll, um als Brennstoff zu dienen. Reichen diese Notmaßnahmen nicht aus, wird auch bei Metazoa ein von Protisten entwickeltes Programm aktiviert. Gehen bei Protisten die Nahrungsquellen zur Neige, differenzieren sie sich in widerstandsfähigere Formen (z. B. Sporen), die in der Lage sind, die aktuelle Notsituation zu überdauern. Da Einzeller über keine ausreichenden intrazellulären Energiedepots verfügen und die Nahrungsquellen in der Umgebung erschöpft sind, wird diese Umwandlung von Brennstoffen und Bausteinen gespeist, die von toten Angehörigen der Kolonie stammen. Zwar haben Mehrzeller Gewebe entwickelt, die hochkalorische Energiequellen speichern können (Fettgewebe), trotzdem sind die anderen Gewebe unter dem Einfluss von Botenstoffen (Hormone) nicht in der Lage, diese zu verwerten und werden in der Entwicklung von differenzierten Strukturen dem dualen Differenzierungs-/Zelltod- (Apoptosis) Prozess unterworfen. Dieselben Prozesse laufen bei gewebeschädigenden Einflüssen und Reparationsvorgängen ab, die zu Dedifferenzierung/Apoptosis und Redifferenzierung/Apoptosis Gleichgewichten führen. Da eine spezialisierte Funktion von Geweben immer von ihrem Differenzierungszustand abhängt, geht dabei auch die Funktion des Gewebes verloren.
- [0007] Das Gehirn hat von allen Geweben den aktivsten Energie-Metabolismus und daher lassen sich diese Vorgänge bei ihm am deutlichsten erkennen. Glucose ist im reifen Gehirn fast ausschließlicher Energieträger. Nach längeren Hungerphasen oder akuten metabolischen Stresssituationen (z. B. Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma) wird der Energiebedarf des Gehirns in erheblichem Umfang auch durch Ketonkörper (Hydroxybutyrat, Acetoacetat, Aceton) gedeckt, die in der Leber aus Fettsäuren entstehen. Neurotransmitter spielen bei dieser Umstellung eine wesentliche Rolle. Insbesondere das pro-glycolytische Acetylcholin wird unter diesen Umständen gehemmt und das pro-ketonolytische GABA aktiviert.
- [0008] Eine Gesamtsicht der zellulären Wirkungen von APP und seiner Metaboliten, sekretiertes APP (sAPP) und lösliches  $A\beta$ , lässt erkennen, dass, abhängig von der Menge und Zusammensetzung des Nährstoffangebots an die Zelle, APP eine zentrale Rolle bei zellulären Stressreaktionen spielt. Das sAPP/ $A\beta$  Gleichgewicht mediert dabei in sowohl antagonistischer wie auch synergistischer Weise in einer Vielzahl von Geweben zelluläre Deprivationsanpassungen. Insbesondere  $A\beta$  spielt in der Umstellung von glycolytischem auf lipolytischen Katabolismus und im Differenzierung/Apoptose Gleichgewicht eine entscheidende Rolle und integriert somit 'mehrzellige' und 'einzellige' Stressantworten. Da ein APP-Homolog bereits bei Wirbellosen vitale Funktionen erfüllt und APP bei Säugetieren in allen Geweben exprimiert wird, kann davon ausgegangen werden, dass diese Prozesse phylogenetisch konserviert und ubiquitär sind und somit  $A\beta$  bei den unterschiedlichsten Krankheitsprozessen ähnliche Funktionen erfüllt. Zum Unterschied von einzelligen Organismen, stellt eine solche Reaktionsweise mit Hypometabolismus und Dedifferenzierung bei mehrzelligen Lebewesen einen biologischen, evolutionär aber fixierten Anachronismus dar, da in diesem internen Milieu die Zellen von ausreichend Nährstoffen umgeben sind, diese aber aufgrund der zellulären Wirkungen von  $A\beta$  nicht in die Zelle eindringen und dort verwertet werden können. Eine Blockierung des zu  $A\beta$  führenden Stoffwechselweges kann daher den bei den verschiedensten Krankheitsbildern eintretenden Funktionsverlust von Geweben und den durch das Differenzierungs/Apoptosis Gleichgewicht bedingten zusätzlichen Zelltod verhindern.
- [0009] Die verschiedensten Zellen im Körper geraten bei praktisch allen schädigenden Prozessen jedweder Genese (z. B. traumatisch, entzündlich, ischämisch, degenerativ) wie auch bei Alterungsprozessen in metabolischen Stress und

damit wird der oben beschriebene Circulus vitiosus angestossen und unterhalten. Auch eine Vorbeugung von Alterungsvorgängen oder altersbedingter Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Arteriosklerose und ihre Folgeerscheinungen, rheumatische Erkrankungen) und ihre Behandlung ist damit zu erreichen.

[0010] Die Erfindung betrifft daher insbesondere die Verwendung der o. g. Inhibitoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, rheumatischen Erkrankungen, ischämischen Erkrankungen wie z. B. Schlaganfall oder Herzinfarkt, traumatischen Erkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, Sepsis, Colitiden, Infektionserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, degenerativen und altersabhängigen Erkrankungen und/oder Ulcuserkrankungen.

[0011] Die Verabreichung der Medikamente bei Menschen und anderen Säugetieren kann oral, sublingual, äusserlich oder parenteral geschehen. Die Menge des Mittels, die ausreicht die vorbeschriebenen Krankheiten zu behandeln, richtet sich nach den üblichen Faktoren wie Natur und Schwere der Störung und dem Gewicht des Säugetiers. Eine Einheitsdosis wird im Normalfall 1 bis 1000 mg, vorteilhaft 1 bis 500 mg betragen. Die Verabreichung der Einheitsdosis wird ein oder mehrmals täglich erfolgen.

[0012] Die Dosis-Einheit der aktiven Verbindung wird zweckmässigerweise in Zubereitungen für orale, sublinguale, äusserliche oder parenterale Anwendung zugeführt. Als solches werden pharmazeutische Formulierungen in Form von Tabletten, Kapseln, flüssigen oralen Präparaten, Pulvern, Salben, Lotios, Pasten, Suppositorien, injizierbaren und infundierbaren Lösungen oder Suspensionen hergestellt.

[0013] Tabletten und Kapseln für orale und sublinguale Anwendung werden üblicherweise in einer Dosis-Einheit angeboten und können konventionelle Träger- und Hilfsstoffe wie Bindemittel, Füllstoffe, Verdünnungsmittel, Tablettierhilfen, Gleitmittel, Farbstoffe und Geschmacksstoffe enthalten.

[0014] Als Füllstoffe können Zellulose, Mannitol, Laktose und ähnliche Substanzen verwendet werden. Als Bindemittel können dienen Stärke, Polyvinylpyrrolidon und Stärkederivate. Als Gleitmittel kann z. B. Magnesiumstearat eingesetzt werden.

[0015] Diese festen oralen Zubereitungen können durch übliche Methoden des Mischens, Füllens und Tablettierens hergestellt werden.

[0016] Orale flüssige Zubereitungen können z. B. in Form von wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirups oder Elixieren verwendet werden oder als Trockenpulver zur Rekonstitution mit Wasser oder anderen geeigneten Trägern vor Gebrauch. Solche flüssigen Zubereitungen können übliche Additive wie Suspensionsmittel z. B. Sorbitol, Sirup, Methylzellulose, Gelatin, Hydroxyethylzellulose, Carboxymethylzellulose, Aluminiumstearat Gel oder Speisefette, emulgierende Agentien wie Lezithin, nicht-wässrige Träger wie Speiseöle auch in veresterter Form mit Glycerin oder Äthanol und Konservierungsmittel wie Sorbinsäure enthalten.

[0017] Orale Formulierungen können auch Retardformulierungen sein wie z. B. Coat-Core Zubereitungen und das Gastro-intestinale System (GITS).

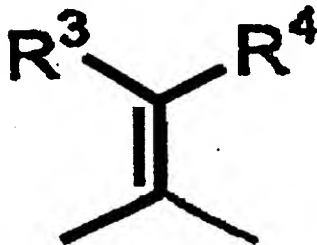
[0018] Zur äusseren Behandlung sind Salben, Puder, Lotios, Pasten und Cremes vorgesehen. Grundlagen der Salben sind Fette, Vaseline, Emulsionen vom Typ Wasser-in-Öl und Öl-in-Wasser die auf konventionelle Weise hergestellt werden. Puder können z. B. Zinkoxid, Titanoxid, Talkum oder Stärke enthalten. Durch Mischen von Puder und Wasser werden Lotios, aus Pudern und Salben Pasten hergestellt.

[0019] Parenterale Formen enthalten aktive Substanzen und sterile Lösungsmittel. Die aktive Substanz kann entweder gelöst oder als Suspension vorliegen. Konservierungsmittel oder Puffersubstanzen können auch enthalten sein. Auch lyophilisierte Formen sind möglich.

[0020] Gesonderte Zubereitungen für den Human- wie Veterinärbereich sind vorgesehen.

[0021] Vorzugsweise handelt es sich bei den erfindungsgemäss zu verwendenden Inhibitoren um folgende Wirkstoffe:

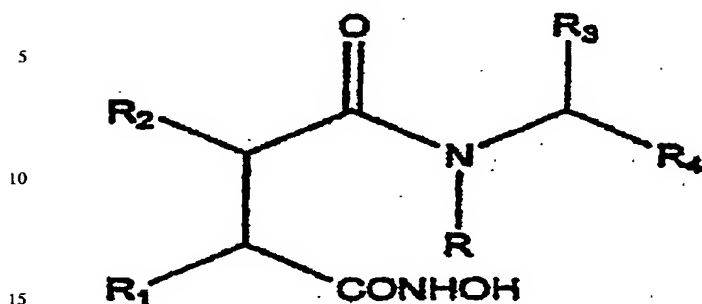
1. Verbindungen, die in der Patentanmeldung WO 00/24392 beschrieben sind, nämlich insbesondere Verbindungen, die durch die folgende allgemeine Formel repräsentiert sind und die geeignet sind die Alzheimer'sche Krankheit etc. zu behandeln, da sie durch einen Effekt auf die Inhibierung der Bildung von  $\beta$ -Amyloid gekennzeichnet sind:  $R^1-Y-NH-A-CO-R^2$  worin  $R^1$  eine optional substituierte Aryl-Gruppe, einen optional substituierten ungesättigten Heterocyclus oder eine optional substituierte Alkyl-Gruppe repräsentiert;  $R^2$  repräsentiert eine optional substituierte Amino-, eine optional substituierte Alkoxy- oder Hydroxy-Gruppe; -Y repräsentiert -CO-, etc.; und -A repräsentiert eine Gruppe der Formel (I), etc.



worin einer der Reste  $R^3$  und  $R^4$  ein Wasserstoffatom, ein Halogen,  $-S(O)_n-X$  (worin  $n$  0, 1 oder 2 ist und  $X$  eine optional substituierte Alkyl-, optional substituierte Aryl- oder eine optional substituierte ungesättigte Heterocyclus-Gruppe repräsentiert), eine optional substituierte Alkyl-Gruppe oder eine optional substituierte Aryl-Gruppe repräsentiert, während der andere Rest von  $R^3$  und  $R^4$  eine optional substituierte Aryl-Gruppe oder einen optional substituierten ungesättigten Heterocyclus repräsentiert.

2. Verbindungen, die in der Patentanmeldung WO 00/09119 beschrieben sind, nämlich insbesondere eine Verbin-

derung der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Hydrat oder Solvat davon, das geeignet ist, die A $\beta$ -Produktion zu inhibieren:



Formel (I)

20

worin

R ein Wasserstoffatom oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe ist;

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe;

25

eine (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl-Gruppe;

eine Phenyl-Gruppe oder eine substituierte Phenyl-Gruppe;

eine Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe oder eine substituierte Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe;

eine Phenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl-Gruppe oder eine substituierte Phenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl-Gruppe

eine Heterocyclyl-Gruppe oder eine substituierte Heterocyclyl-Gruppe;

30

eine Heterocyclyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe oder eine substituierte Heterocyclyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe;

eine Gruppe BSO<sub>n</sub>A-, worin n 0, 1 oder 2 ist und B ein Wasserstoffatom oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, eine Phenyl-Gruppe, eine substituierte Phenyl-Gruppe, eine Heterocyclyl-Gruppe, eine substituierte Heterocyclyl-Gruppe,

eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Acyl-Gruppe, eine Phenacyl-Gruppe oder eine substituierte Phenacyl-Gruppe ist, und worin A eine

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe repräsentiert;

35

eine Hydroxy-Gruppe oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe;

eine Amino-Gruppe, eine geschützte Amino-Gruppe, eine Acylamino-Gruppe, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylamino-Gruppe

oder eine Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylamino-Gruppe;

eine Mercapto- oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylthio-Gruppe;

40

eine Amino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, eine di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylamino(C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, eine Hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, eine Mercapto(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe oder eine Carboxy(C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, worin die Amino-, Hydroxy-, Mercapto- oder Carboxyl-Gruppe optional geschützt oder die Carboxyl-Gruppe amidiert ist;

eine kurzkettige, Carbamoyl-substituierte Alkyl-Gruppe, eine mono(kurzkettiges Alkyl)Carbamoyl-Gruppe, eine

45

di(kurzkettiges Alkyl)Carbamoyl-Gruppe, eine di(kurzkettiges Alkyl)Amino-Gruppe, oder eine Carboxy(kurzkettiges Alkanoyl)Amino-Gruppe; oder eine Cycloalkyl-Gruppe ist, oder

eine Cycloalkenyl-Gruppe oder ein nicht-aromatischer heterocyclischer Ring, der bis zu 3 Heteroatome enthält, wo-

von jedes (i) substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt aus (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>2</sub>-

C<sub>6</sub>)Alkyl, Haiogen, Cyano-Gruppe (-CN), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR, -CON(R)<sub>2</sub>, -OH, -OR, oxo-, -SH,

-SR, -NHCOR, und -NHCO<sub>2</sub>R, worin R eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe oder eine Benzyl-Gruppe ist, und/oder (ii) an ei-

50

nen Cycloalkyl- oder heterocyclischen Ring fusioniert ist;

R<sub>2</sub> eine (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)Alkyl-Gruppe,

eine (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)Alkenyl-Gruppe,

eine (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)Alkynyl-Gruppe,

eine Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe,

55

eine Heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe,

eine Phenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl-Gruppe,

eine Heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl-Gruppe,

eine Phenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkynyl-Gruppe,

eine Heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkynyl-Gruppe,

60

eine Cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe,

eine Cycloalkyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl-Gruppe,

eine Cycloalkyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkynyl-Gruppe,

eine Cycloalkenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe,

eine Cycloalkenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl-Gruppe,

65

eine Cycloalkenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkynyl-Gruppe,

eine Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe ist, oder

eine Heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe,

von denen jede optional substituiert sein kann mit

einer (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe,  
einer (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe,  
einem Halogen,  
einer Cyano-Gruppe (-CN),  
einer Phenyl- oder Heteroaryl-Gruppe, oder  
mit einer Phenyl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert mit  
einer (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe,  
einer (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe,  
einem Halogen, oder mit  
einer Cyano-Gruppe (-CN);

R<sub>3</sub> die charakterisierende Gruppe einer natürlichen oder nicht-natürlichen  $\alpha$ -Aminosäure ist, in der jede funktionelle Gruppe geschützt sein kann; und

R<sub>4</sub> eine Ester- oder Thioester-Gruppe ist,  
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Hydrat oder Solvat davon.

Vermittelt wird in einem weiteren breiten Aspekt der Erfindung der Gebrauch einer Verbindung der Formel (I), wie in dem direkt vorhergehenden Paragraphen definiert, für die der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von Säugetieren, die an Krankheiten leiden, die auf die Hemmung der A $\beta$ -Produktion ansprechen.

In einem weiteren besonderen Aspekt der Erfindung ist die benutzte Verbindung eine der allgemeinen Formel (I) oben, worin

R, R<sub>1</sub> und R<sub>4</sub> wie oben mit Bezug auf Formel (I) definiert sind,

R<sub>2</sub> eine (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)Alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)Alkenyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)Alkynyl-Gruppe,

eine Biphenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-, Phenylheteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-, Heteroarylphenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe,

eine Biphenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl-, Phenylheteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl-, Heteroarylphenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl-Gruppe,

eine Phenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkynyl-, Heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkynyl-Gruppe,

eine Biphenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkynyl-, Phenylheteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkynyl-, Heteroarylphenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkynyl-Gruppe,

eine Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)AlkylO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-, oder eine Heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)AlkylO(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl-Gruppe ist,

wovon jede Gruppe an einem Ring-Kohlenstoffatom mit einer (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, einer (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, einem Halogen, oder einer Cyano-Gruppe (-CN) optional substituiert sein kann; und worin

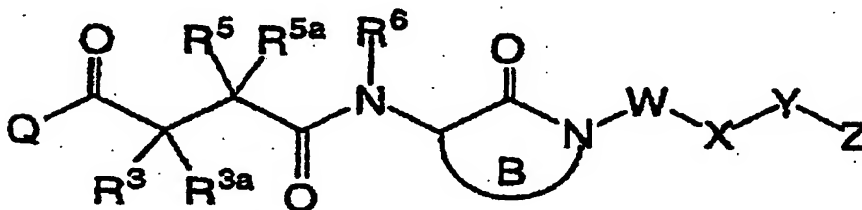
R<sub>3</sub> eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, eine optional substituierte Benzyl-Gruppe, eine optional substituierte Phenyl-Gruppe, eine optional substituierte Heteroaryl-Gruppe; oder

die charakterisierende Gruppe einer natürlichen  $\alpha$ -Aminosäure ist, in der jede funktionale Gruppe geschützt sein kann, jede Aminogruppe acyliert sein kann und jede vorhandene Carboxyl-Gruppe amidiert sein kann; oder

eine heterocyclische (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, optional substituiert im heterocyclischen Ring;

und pharmazeutisch akzeptable Salze, Hydrate oder Solvate davon.

3. Verbindungen, die in der Patentanmeldung WO 00/07995 beschrieben sind, nämlich insbesondere eine Verbindung der Formel (I):



(I)

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Pro-Drug davon, worin:

Q einem Rest -OR<sup>1</sup> oder -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> entspricht;

R<sup>1</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus:

H;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl substituiert mit 0-3 R<sup>1a</sup>,

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkenyl substituiert mit 0-3 R<sup>1a</sup>,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)Kohlenstoffcyclus substituiert mit 0-3 R<sup>1b</sup>,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)Aryl substituiert mit 0-3 R<sup>1b</sup>, und

5 bis 10 gliedriger Heterocyclus substituiert mit 0-3 R<sup>1b</sup>;

R<sup>1a</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, OR<sup>14</sup>,

Cl, F, Br, I, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CF<sub>3</sub>,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)Kohlenstoffcyclus substituiert mit 0-3 R<sup>1b</sup>,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)Aryl substituiert mit 0-3 R<sup>1b</sup>, und

5 bis 6 gliedriger Heterocyclus substituiert mit 0-3 R<sup>1b</sup>;

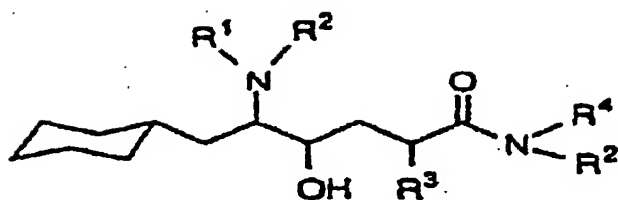
R<sup>1b</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenalkyl, und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenalkoxy;

# DE 100 43 282 A 1

$R^2$  unabhängig ausgewählt ist aus H,  $NH_2$ , OH,  $(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $(C_1-C_6)Alkoxy$ , Phenoxy, Benzyloxy,  $(C_3-C_{10})Kohlenstoffcyclus$ ,  $(C_6-C_{10})Aryl$  und 5 bis 10 gliedriger Heterocyclus;  
 $R^3-(CR^7R^{7a})_n-R^4$ ,  
 $-(CR^7R^{7a})_n-S-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ,  
 $-(CR^7R^{7a})_n-O-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ,  
 $-(CR^7R^{7a})_n-N(R^{7b})-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ,  
 $-(CR^7R^{7a})_n-S(=O)_2-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ,  
 $-(CR^7R^{7a})_n-S(=O)_2-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ,  
 $-(CR^7R^{7a})_n-C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ,  
 $-(CR^7R^{7a})_n-N(R^{7b})C(=O)-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ,  
 $-(CR^7R^{7a})_n-C(=O)N(R^{7b})-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ,  
 $-(CR^7R^{7a})_n-N(R^{7b})S(=O)_2-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ , oder  
 $-(CR^7R^{7a})_n-S(=O)_2N(R^{7b})-(CR^7R^{7a})_m-R^4$  ist; wobei  
n 0, 1, 2, oder 3 ist;  
m 0, 1, 2, oder 3 ist;  
 $R^{3a}$  H, OH, eine  $(C_1-C_4)Alkyl$ -,  $(C_1-C_4)Alkoxy$ -, oder  $(C_2-C_4)Alkenyloxy$ -Gruppe ist;  
 $R^4$  H, OH,  $OR^{14a}$ ,  
eine  $(C_1-C_6)Alkyl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{4a}$ ,  
eine  $(C_2-C_6)Alkenyl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{4a}$ ,  
eine  $(C_2-C_6)Alkynyl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{4a}$ ,  
ein  $(C_3-C_{10})Kohlenstoffcyclus$  substituiert mit 0-3  $R^{4b}$ ,  
eine  $(C_3-C_{10})Aryl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{4b}$ , oder  
ein 5 bis 10 gliedriger Heterocyclus substituiert mit 0-3  $R^{4b}$  ist;  
 $R^{4a}$  bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $(C_3-C_{10})Kohlenstoffcyclus$  substituiert mit 0-3  $R^{4b}$ ,  $(C_6-C_{10})Aryl$  substituiert mit 0-3  $R^{4b}$ , oder 5 bis 10 gliedriger Heterocyclus substituiert mit 0-3  $R^{4b}$ ;  
 $R^{4b}$  bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, Cl, F, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $CF_3$ , Acetyl,  $SCH_3$ ,  $S(=O)CH_3$ ,  $S(=O)_2CH_3$ ,  $(C_1-C_5)Alkyl$ ,  $(C_1-C_4)Alkoxy$ ,  $(C_1-C_4)Halogenalkyl$ ,  $(C_1-C_4)Halogenalkoxy$ , und  $(C_1-C_4)Halogenthioalkoxy$ ;  
 $R^5$  H,  $OH^{14}$ ,  
eine  $(C_1-C_6)Alkyl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{5b}$ ,  
eine  $(C_1-C_6)Alkoxy$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{5b}$ ,  
eine  $(C_2-C_6)Alkenyl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{5b}$ ,  
eine  $(C_2-C_6)Alkynyl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{5b}$ ,  
ein  $(C_3-C_{10})Kohlenstoffcyclus$  substituiert mit 0-3  $R^{5c}$ ,  
eine  $(C_6-C_{10})Aryl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{5c}$ , oder  
ein 5 bis 10 gliedriger Heterocyclus substituiert mit 0-3  $R^{5c}$  ist;  
 $R^{5a}$  H, OH, eine  $(C_1-C_4)Alkyl$ -,  $(C_1-C_4)Alkoxy$ -,  $(C_2-C_4)Alkenyl$ -, oder eine  $(C_2-C_4)Alkenyloxy$ -Gruppe ist;  
 $R^{5b}$  bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus:  
H,  $(C_1-C_5)Alkyl$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{14}$ , Cl, F, Br, I, =O, CN,  $NO_2$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  
 $(C_3-C_{10})Kohlenstoffcyclus$  substituiert mit 0-3  $R^{5c}$ ,  
 $(C_6-C_{10})Aryl$  substituiert mit 0-3  $R^{5c}$ , oder  
5 bis 10 gliedriger Heterocyclus substituiert mit 0-3  $R^{5c}$ ;  
 $R^{5c}$  bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, Cl, F, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $CF_3$ , Acetyl,  $SCH_3$ ,  $S(=O)CH_3$ ,  $S(=O)_2CH_3$ ,  $(C_1-C_5)Alkyl$ ,  $(C_1-C_4)Alkoxy$ ,  $(C_1-C_4)Halogenalkyl$ ,  $(C_1-C_4)Halogenalkoxy$ , und  $(C_1-C_4)Halogenthioalkoxy$ ;  
 $R^6$  H;  
eine  $(C_1-C_6)Alkyl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{6a}$ ,  
ein  $(C_3-C_{10})Kohlenstoffcyclus$  substituiert mit 0-3  $R^{6b}$ ; oder  
eine  $(C_6-C_{10})Aryl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{6b}$  ist;  
 $R^{6a}$  bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H,  $(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $OR^{14}$ , Cl, F, Br, I, =O, CN,  $NO_2$ ,  $NR^{15}R^{16}$ , phenyl oder  $CF_3$ ;  
 $R^{6b}$  bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, Cl, F, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $CF_3$ ,  $(C_1-C_6)Alkyl$ ,  $(C_1-C_4)Alkoxy$ ,  $(C_1-C_4)Halogenalkyl$ , und  $(C_1-C_4)Halogenalkoxy$ ;  
 $R^7$  bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, Cl, F, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , und  $(C_1-C_4)Alkyl$ ;  
 $R^{7a}$  bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, Cl, F, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , Aryl und  $(C_1-C_4)Alkyl$ ;  
 $R^{7b}$  unabhängig ausgewählt ist aus H und  $(C_1-C_4)Alkyl$ ;  
W ein Rest  $-(CR^8R^{8a})_p-$  ist,  
p 0, 1, 2, 3, oder 4 ist;  
 $R^8$  und  $R^{8a}$  bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt sind aus H, F,  $(C_1-C_4)Alkyl$ ,  $(C_2-C_4)Alkenyl$ ,  $(C_2-C_4)Alkynyl$  und  $(C_3-C_8)Cycloalkyl$ ;  
X eine Bindung,  
eine  $(C_6-C_{10})Aryl$ -Gruppe substituiert mit 0-3  $R^{Xb}$ ,  
ein  $(C_3-C_{10})Kohlenstoffcyclus$  substituiert mit 0-3  $R^{Xb}$ , oder  
ein 5 bis 10 gliedriger Heterocyclus substituiert mit 0-2  $R^{Xb}$  ist;  
 $R^{Xb}$  bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, Cl, F, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $CF_3$ , Acetyl,  $SCH_3$ ,  $S(=O)CH_3$ ,  $S(=O)_2CH_3$ ,  $(C_1-C_5)Alkyl$ ,  $(C_1-C_4)Alkoxy$ ,  $(C_1-C_4)Halogenalkyl$ ,  $(C_1-C_4)Halogenalkoxy$ , und  $(C_1-C_4)Halogenthioalkoxy$ ;

Y eine Bindung ist oder  $-(CR^9R^{9a})_t-V-(CR^9R^{9a})_u$ ;  
 t 0, 1, 2, oder 3 ist;  
 u 0, 1, 2, oder 3 ist;  
 R<sup>9</sup> und R<sup>9a</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt sind aus H, F, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl;  
 V eine Bindung, -C(=O)-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>19</sup>)-, -C(=O)NR<sup>19b</sup>-, -NR<sup>19b</sup>C(=O)-, -NR<sup>19b</sup>S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>19b</sup>-, NR<sup>19b</sup>S(=O)-, -S(=O)NR<sup>19b</sup>-, -C(=O)O-, oder -OC(=O)- ist;  
 Z eine (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl-Gruppe substituiert mit 1-2 R<sup>12</sup>,  
 eine (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)Aryl-Gruppe substituiert mit 0-4 R<sup>12b</sup>,  
 ein (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)Kohlenstoffcyclus substituiert mit 0-4 R<sup>12b</sup>, oder  
 ein 5 bis 10 gliedriger Heterocyclus substituiert mit 0-3 R<sup>12b</sup> ist;  
 R<sup>12</sup> eine (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)Aryl-Gruppe substituiert mit 0-4 R<sup>12b</sup>, ein (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)Kohlenstoffcyclus substituiert mit 0-4 R<sup>12b</sup>,  
 oder ein 5 bis 10 gliedriger Heterocyclus substituiert mit 0-3 R<sup>12b</sup> ist;  
 R<sup>12b</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CF<sub>3</sub>, Acetyl,  
 SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenalkoxy, und  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenthioalkoxy;  
 B ein 5 bis 10 gliedriges Lactam ist,  
 worin das Lactam gesättigt, teilweise gesättigt oder ungesättigt ist;  
 worin jedes zusätzliche Lactam-Kohlenstoffatom substituiert ist mit 0-2 R<sup>11</sup>; und,  
 optional, das Lactam ein Heteroatom enthält das ausgewählt ist aus -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, und -N(R<sup>10</sup>)-;  
 R<sup>10</sup> H, C(=O)R<sup>17</sup>, C(=O)OR<sup>17</sup>, C(=O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>,  
 eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe substituiert mit 0-2 R<sup>10a</sup>,  
 eine (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)Aryl-Gruppe substituiert mit 0-4 R<sup>10b</sup>,  
 ein (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)Kohlenstoffcyclus substituiert mit 0-3 R<sup>10b</sup>, oder  
 ein 5 bis 10 gliedriger Heterocyclus optional substituiert mit 0-3 R<sup>10b</sup> ist;  
 R<sup>10a</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, OR<sup>14</sup>, Cl, F, Br, I, =O, CN, NO<sub>2</sub>,  
 NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CF<sub>3</sub>, oder Aryl substituiert mit 0-4 R<sup>10b</sup>,  
 R<sup>10b</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, Cl, F, Br, I, CN,  
 NO<sub>2</sub>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CF<sub>3</sub>, Acetyl, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenalkyl,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenalkoxy, und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenthioalkoxy;  
 R<sup>11</sup> – bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, Cl, F, Br, I, =O, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, C(=O)R<sup>17</sup>, C(=O)OR<sup>17</sup>,  
 C(=O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, CF<sub>3</sub>,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl substituiert mit 0-1 R<sup>11a</sup>,  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)Aryl substituiert mit 0-3 R<sup>11b</sup>,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)Kohlenstoffcyclus substituiert mit 0-3 R<sup>11b</sup>, oder  
 5 bis 10 gliedriger Heterocyclus substituiert mit 0-3 R<sup>11b</sup>;  
 wobei alternativ zwei R<sup>11</sup>-Substituenten am selben oder an benachbarten Kohlenstoffatomen miteinander verbun-  
 den sein können um einen (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Kohlenstoffcyclus oder einen Benzo-fusionierten Rest zu bilden;  
 R<sup>11a</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, OR<sup>14</sup>, Cl, F, Br, I, =O, CN, NO<sub>2</sub>,  
 NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CF<sub>3</sub>, oder Phenyl substituiert mit 0-3 R<sup>11b</sup>;  
 R<sup>11b</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CF<sub>3</sub>, Acetyl,  
 SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenalkoxy, und  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Halogenthioalkoxy;  
 R<sup>14</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-  
 alkyl;  
 R<sup>14a</sup> H, eine Phenyl-Gruppe, eine Benzyl-Gruppe, oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl-Gruppe ist;  
 R<sup>15</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, Benzyl, Phenethyl, -C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Al-  
 kyl und -S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl;  
 R<sup>16</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, Benzyl, Phenethyl, -C(=O)-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)Alkyl und -S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl;  
 R<sup>17</sup> H, eine Aryl-, eine Aryl-CH<sub>2</sub>-, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-, oder eine (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxyalkyl-Gruppe ist;  
 R<sup>18</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, Benzyl, Phenethyl, -C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Al-  
 kyl und -S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl; und  
 R<sup>19</sup> bei jedem Vorkommen unabhängig ausgewählt ist aus H, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, -  
 C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl und -S(=O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl; und  
 R<sup>19b</sup> H, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-, eine (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl-, eine Phenyl-, eine Benzyl- oder eine Phenethyl-Gruppe ist;  
 4. Verbindungen, die in der Patentanmeldung EP-A-0 778 266 beschrieben sind, nämlich insbesondere Verbindun-  
 gen der Formel I, ihre pharmazeutischen Formulierungen, und ihre Anwendung in der Inhibierung der β-AP-Pro-  
 duktion bei Patienten, die an AD leiden oder ein erhöhtes Risiko haben an AD zu erkranken oder an anderen Stö-  
 rungen, die aus der β-AP Akkumulation im Gehirngewebe entstehen. Die Verbindungen der Formel I beziehen auch  
 pharmazeutisch akzeptable Salze, die unter Zugabe von Säuren entstehen, und/oder Hydrate mit ein.





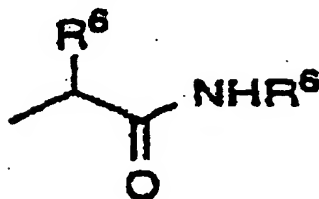
In Formel I, haben die Symbole  $R^1$  bis  $R^4$  die folgende Bedeutung.

$R^1$  ist ausgewählt aus  $(C_4-C_8)$ Alkyl,  $(C_4-C_6)$ Alkenyl, kurzkettiges Alkoxykurzkettiges-Alkandiyl,  $R^5$ -substituiertes  $(C_3-C_8)$ Cycloalkyl,  $R^5$ -substituiertes  $(C_3-C_6)$ Cycloalkyl-kurzkettiges-Alkandiyl, und  $Ar-(CH_2)_n$ .  $Ar$  kann  $R^5$ -substituiertes Phenyl und Naphthylring sein, wobei  $R^5$  ein Wasserstoffatom, eine kurzkettige Alkyl- oder Alkoxy-Gruppe und  $n$  eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist. Mit 'kurzkettig' sind  $(C_1-C_6)$ Alkyl- oder Alkoxy-Gruppen gemeint, die gerade oder verzweigt sein können.  $(C_4-C_8)$ Alkyl beinhaltet geradkettige und verzweigte Alkyl Gruppen. Kurzkettiges Alkoxy-kurzkettiges-Alkanediyl bedeutet solche Gruppen wie 1-Methylethoxyethyl.  $R^5$ -substituiertes  $(C_3-C_6)$ Cycloalkyl würde Ringe von Cyclopropan bis Cyclohexan miteinbeziehen, die einen  $R^5$  Substituenten tragen. Diese Ringe können auch an das Stickstoffatom über eine kurzkettige Alkandiyl-Gruppe gebunden sein.

$R^2$  ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoffatom und Methyl.

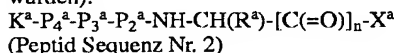
$R^3$  ist ausgewählt aus kurzkettiges Alkyl,  $(C_3-C_6)$ Cycloalkyl,  $(C_3-C_6)$ Cycloalkylkurzkettiges-Alkandiyl,  $(C_3-C_6)$ Alkenyl, und  $Ar-(CH_2)_n$ .

$R^4$  ist ausgewählt aus  $R^3$ , kurzkettiges Alkyl-thio-kurzkettiges Alkyl, und



worin  $R^6$  eine kurzkettige Alkyl-Gruppe ist.

5. Verbindungen, die in der Patentanmeldung WO 95/09838 beschrieben sind, nämlich insbesondere eine Verbindung mit der Formel IB oder das Hydrat, das Stereoisomere, das Isostere oder pharmazeutisch akzeptable Salz davon (von denen angenommen wird, dass sie Verbindungen der Formel IA entsprechen, die bisher nicht offenbart wurden):



IB

worin

$X^a$  H,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2F_3$ ,  $CF_2CH_2NHC(=O)R_1^a$ ,  $CHFCH_2NHC(=O)R_1^a$ ,  $F_2C(=O)W^a$ ,  $C(=O)NHR_1^a$ ,  $B(OH)_2$  oder  $C(=O)R_1^a$  ist,

vorausgesetzt dass,

wenn  $X^a$  H ist,  $R^a$  dann  $CH_2Si((C_1-C_6)Alkyl)_2$   $(C_1-C_6)$ Alkenyl,  $CH_2CH(CF_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$ , Benzyl substituiert mit Benzoyl,  $NHC(=O)R_1^a$ ,  $NHC(=NH)NH_2$ , Halogen, oder Hydroxy ist;

wenn  $X^a$   $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $C(=O)NHR_1^a$  oder  $CF_2C(=O)NHR_1^a$  ist,  $R^a$  dann nicht  $(C_1-C_{10})$ Alkyl, Benzyl oder Benzyl substituiert mit einem Hydroxy-Rest ist;

wenn  $X^a$   $CF_2CH_2NHC(=O)R_1^a$  ist,  $R^a$  dann nicht  $(C_1-C_{10})$ Alkyl, Benzyl,  $(CH_2)_m$ -Naphthyl oder Benzyl substituiert mit einem Hydroxy-Rest ist;

wenn  $X^a$   $CF_2C(=O)NH$ -Benzyl ist,  $R^a$  dann nicht Benzyl, t-Butyl,  $CH_2Si(CH_3)_3$ , oder  $(CH_2)_m$ -Naphthyl ist;

wenn  $X^a$   $CF_2C(=O)NHR_1^a$  ist,  $R^a$  dann nicht Benzyl substituiert mit  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ Alkyl-oxyalkyl, Benzoyloxy oder -O- $(CH_2)_m$ -Phenyl ist; und

wenn  $X^a$   $C(=O)R^a$  ist,  $R^a$  dann nicht  $(C_1-C_4)$ Alkyl, Benzyl,  $(C_1-C_4)$ Alkyl-O- $(C_1-C_{10})$ Alkyl, oder  $(CH_2)_m$ -Naphthyl ist;

$R^a$   $(C_1-C_{10})$ Alkyl, Benzyl,  $CH_2Si((C_1-C_6)Alkyl)_2(Y^a)$ ,  $(C_1-C_4)$ Alkyl-O-O- $R_1^a$   $CH_2CH(CF_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$ ,  $(CH_2)_m$ -Naphthyl, oder ein substituiertes Benzyl ist, wobei die Substitution durch 1, 2 oder 3 Substituenten erfolgen kann die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus  $(C_1-C_6)$ Alkyl,  $(C_1-C_6)$ Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ Alkoxyalkyl, Benzoyloxy, Hydroxy,  $NHC(=NH)NH_2$ ,  $NR_1^aH$ ,  $NO_2$ , -O- $(CH_2)_m$ -Aryl,  $NHC(=O)R_1^a$  oder Halogen, worin

$m$  gleich 1 oder 2 ist;

$Y^a$  eine  $(C_1-C_6)$ Alkyl-,  $(C_1-C_6)$ Alkenyl-, Aryl- oder Arylalkyl-Gruppe ist;

$n$  gleich 1 ist, außer wenn  $X^a$  gleich  $B(OH)_2$  ist, wobei dann  $n$  gleich null ist;

$R_1^a$  ein Wasserstoffatom, eine  $(C_1-C_6)$ Alkyl-, eine Aryl- oder eine Arylalkyl-Gruppe ist,

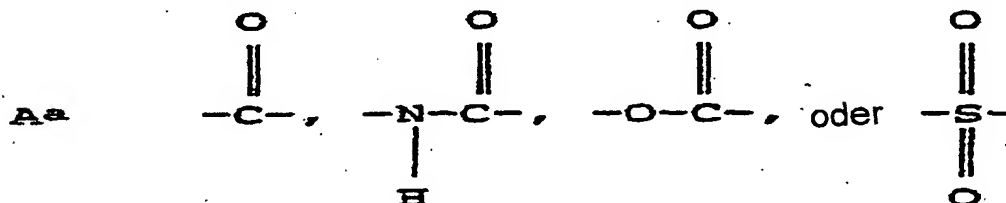
$P_2^a$  eine Bindung, -HN-CH[ $CH_2Si(C_{1-6}alkyl)_2(Y^a)$ ] $C(=O)$ - oder ein Rest aus Leu, Ala, Met, Ile, Val, Nva, Nle, Phe, Asp, Ser, Pro, Hist, Cyclopentylglycine, Cyclohexylglycine, oder tert Leucine ist;

$P_3^a$  eine Bindung oder ein Rest aus Val, Leu, Ile oder Met ist;

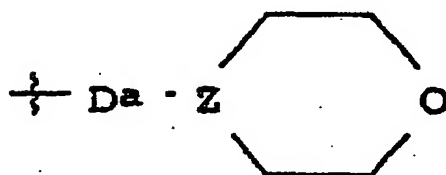
$P_4^a$  eine Bindung oder ein Rest aus Val, Leu, Ile oder Met ist;

# DE 100 43 282 A 1

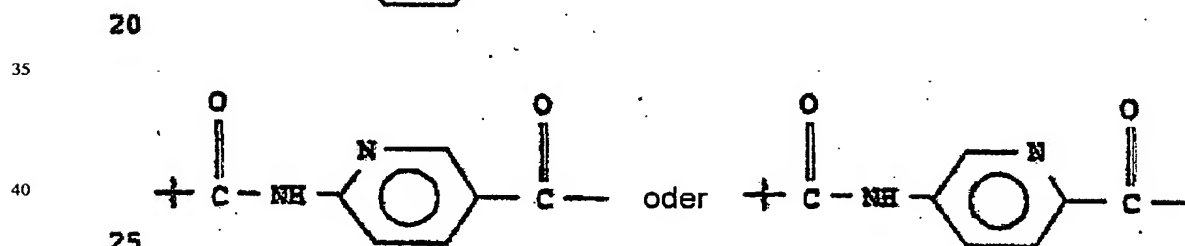
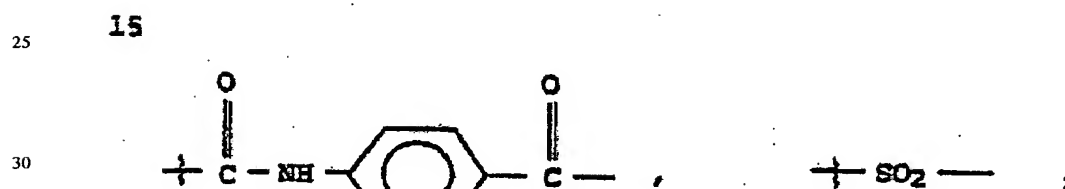
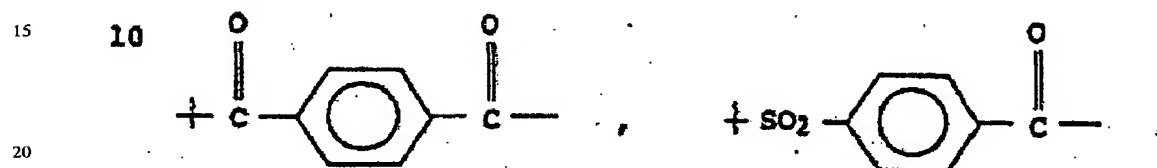
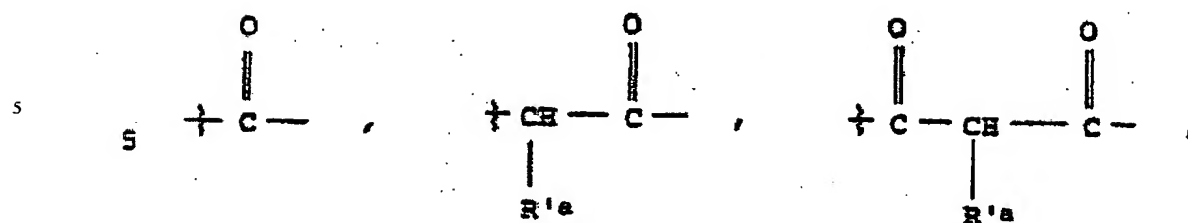
K<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom, eine Desamino-Gruppe, Formyl, Acetyl, Succinyl, Benzoyl, t-Butyloxycarbonyl, Carbobenzyloxy, Tosyl, Dansyl, Isovaleryl, Methoxysuccinyl, 1-Adamantanesulphonyl, 1-Adamantanecacetyl, 2-Carboxybenzoyl, Phenylacetyl, t-Butylacetyl, bis[(1-Naphthyl)methyl]acetyl, ein Rest -A<sup>a</sup>-R<sub>2</sub><sup>a</sup>, in dem



und in dem R<sub>2</sub><sup>a</sup> eine Aryl- oder Arylalkyl-Gruppe ist, in der die Aryl-Gruppe 6, 10 oder 12 Kohlenstoffatome enthält, die geeigneterweise mit 1 bis 3 Resten substituiert sind die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluoromethyl, Hydroxy, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkylcarbonylamin, worin die Alkyl Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, 5-Tetrazolyl, und Acylsulfonamid (d. h., Acylaminosulfonyl und Sulfonylaminocarbonyl) mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen, vorausgesetzt, dass wenn das Acylsulfonamid einen Aryl-Rest enthält, der Aryl-Rest zusätzlich substituiert sein kann mit einem Rest ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, Jod und Nitro; und solchen anderen, ein terminales Amin schützenden Gruppen, die funktionell damit äquivalent sind, oder

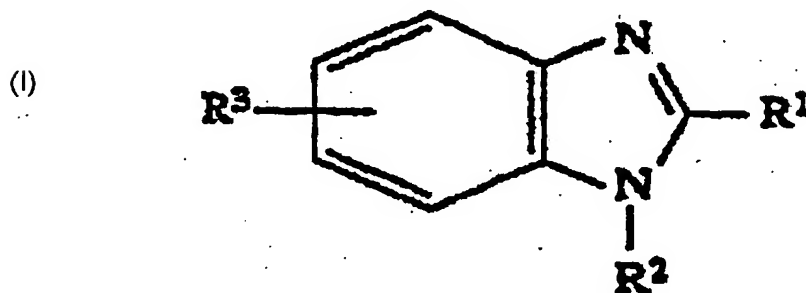


worin Z<sup>a</sup> gleich N oder CH ist, und worin D<sup>a</sup> eine Gruppe aus den Formeln



ist, worin R<sup>a</sup> ein Wasserstoffatom oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe ist.

6. Verbindungen, die in dem US-Patent 5,552,426 beschrieben sind, nämlich insbesondere Verbindungen mit der Formel I



worin:

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)Alkyl-Gruppe, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, eine Phenyl-Gruppe, eine (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl-Gruppe, eine Naphthyl-Gruppe, ein Heterocyclus, ein ungesättigter Heterocyclus, eine Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, eine Naphthyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, eine Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, eine ungesättigter Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, eine Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, eine Naphthyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, eine Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, oder eine ungesättigter Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe ist,

wobei jeweils die Gruppen Phenyl, Naphthyl, Heterocyclus, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl, oder ungesättigter Heterocyclus optional substituiert sein können mit einem, zwei oder drei Resten die unabhängig ausgewählt sind aus einer Gruppe

bestehend aus Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-, ungesättigter Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, Trifluoromethyl, Nitro, Amino, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylamino, und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylthio;

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)Alkyl-Gruppe, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, eine Phenyl-Gruppe, eine (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl-Gruppe, eine Naphthyl-Gruppe, ein Heterocyclus, ein ungesättigter Heterocyclus, eine Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, eine Naphthyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, eine Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, eine ungesättigter Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, eine Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, eine Naphthyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, eine Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, oder eine ungesättigter Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe ist,

wobei jeweils die Gruppen Phenyl, Naphthyl, Heterocyclus, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl, oder ungesättigter Heterocyclus optional substituiert sein können mit einem, zwei oder drei Resten die unabhängig ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-, Naphthyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-, Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-, ungesättigter Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-, Naphthyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-, Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-, oder ungesättigter Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, Trifluoromethyl, Nitro, Amino, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylamino, und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylthio;

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, eine Nitro-Gruppe, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkanoyl-Gruppe, eine Amino-Gruppe, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, eine (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl-Gruppe, ein Heterocyclus, ein ungesättigter Heterocyclus, ein Halogen, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylthio-Gruppe, eine Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, eine Hydroxy-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl)amino-Gruppe, eine R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-Gruppe, eine R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, eine R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, eine Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe, eine Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Gruppe, eine Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-Gruppe, oder eine Trifluoromethyl-Gruppe ist,

wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkanoyl, Aryl, Heterocyclus, ungesättigter Heterocyclus, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-, Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-, ungesättigter Heterocyclus-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylidenyl-, und Wasserstoff, oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> verbunden sind um ein (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl zu bilden,

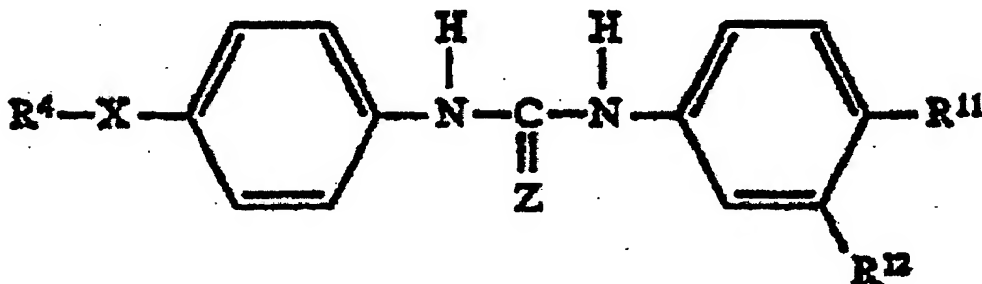
wobei jeweils die Alkyl- oder Alkoxy-Gruppen substituiert sein können mit einem oder mehreren Halogenen, Amino-Gruppen, oder Nitro-Gruppen, und

wobei jeweils die Aryl-Gruppen, die ungesättigten heterocyclischen Gruppen, oder die heterocyclischen Gruppen substituiert sein können mit einem, zwei oder drei Resten die unabhängig ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy, Trifluoromethyl, Nitro, Amino, Cyano, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylamino, und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkylthio;

unter dem Vorbehalt dass nicht mehr als einer der Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom ist;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

7. Verbindungen, die in dem US-Patent 5,624,937 beschrieben sind, nämlich insbesondere eine Verbindung der Formel



in der

Z O oder S ist;

R<sup>11</sup> ein Halogenatom ist;

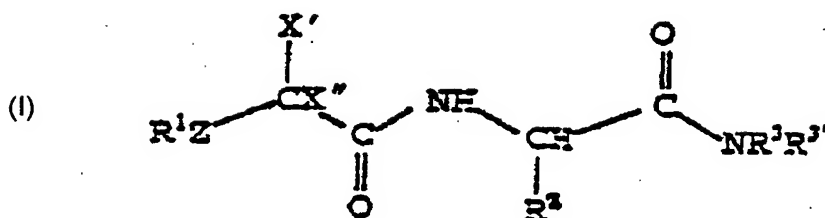
R<sup>12</sup> ein Halogenatom oder eine Trifluoromethyl-Gruppe ist;

X S, SO, SO<sub>2</sub>, O oder NH ist; und

R<sup>4</sup> eine Naphthyl-Gruppe, eine Quinolinyl-Gruppe, eine Benzimidazolyl-Gruppe, eine Pyridyl-Gruppe, eine Pyridazinyl-Gruppe, eine Benzoxazolyl-Gruppe oder eine Benzothiazolyl-Gruppe ist, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder zwei Substituenten ausgewählt aus einem Halogenatom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy-carbonyl, Halogen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, und Phenyl;

oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon.

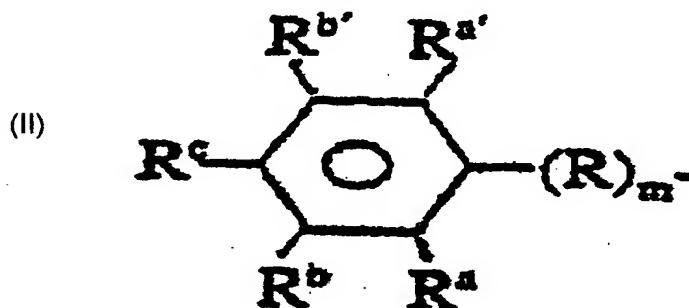
8. Verbindungen, die in der Patentanmeldung WO 98/22433 beschrieben sind, nämlich insbesondere eine Verbindung oder eine Mischung von Verbindungen die wirksam sind, die zelluläre Freisetzung und/oder Synthese des  $\beta$ -Amyloid-Peptids zu hemmen, wobei besagte Verbindungen durch Formel I repräsentiert werden:



worin

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- a) Alkyl, Alkenyl, Alkaryl, Alkycycloalkyl, Aryl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heteroaryl und Heterocyclus, worin die Heteroaryl- oder heterocyclische Gruppe optional substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Halogen, Nitro, Thioalkoxy, und Thioaryloxy; (b) einer substituierten Phenyl-Gruppe der Formel II:



worin R ist eine Alkylen-Gruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist,

m eine ganze Zahl von 0 bis 1 ist,

Rᵃ und Rᵃ' unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom, Hydroxy, Fluor und Methyl;

Rᵇ und Rᵇ' unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Cyano, Cycloalkyl, Halogen, Heteroaryl, Heteroaryloxy, Heterocyclus, Nitro, Trihalomethyl, Thioalkoxy, Thioaryloxy, Thioheteroaryloxy, und -C(O)R⁴, wobei R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Aryl, Alkoxy und Aryloxy; und

Rᶜ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom, Alkyl, Aryl, Cyano, Halogen, Nitro, und wobei Rᵇ und Rᶜ aneinander gebunden sind um mit dem Phenyl-Ring einen Methylenedioxy-Ring zu bilden; und wenn Rᵇ und/oder Rᵇ' und/oder Rᶜ Fluor, Chlor, Brom und/oder Nitro ist, dann Rᵃ und/oder Rᵃ' auch Chlor sein können; und

(c) einer 1- oder 2-Naphthyl-Gruppe substituiert an den Positionen 5, 6, 7 und/oder 8 mit 1 bis 4 Substituenten ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Halogen, Cyano, Nitro, Trihalomethyl, und Thioalkoxy;

R² ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthioalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; und

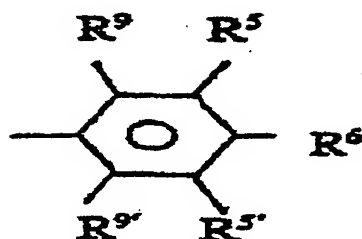
R³ und R³' unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

(a) einem Wasserstoffatom, unter dem Vorbehalt dass nicht beide Reste, R³ und R³', ein Wasserstoffatom sein können;

(b) einer Alkyl-Gruppe, unter dem Vorbehalt dass wenn R³ ein Wasserstoffatom ist, dass dann die R³'-Alkyl-Gruppe eine lineare Kohlenstoffkette mit einer Länge von mindestens 5 Kohlenstoffatomen ab dem Stickstoffatom ist, wobei die Kette optional substituiert sein kann mit einer oder mehreren Alkyl-Gruppen und unter dem weiteren Vorbehalt dass, wenn beide Gruppen R³ und R³' eine Alkyl-Gruppe sind, dann wenigstens eine der Alkyl-Gruppen eine Kohlenstoffkettenlänge von mindestens 5 Kohlenstoffatomen hat und die Kette optional substituiert sein kann mit einer oder mehreren Alkyl-Gruppen;

(c) einer Gruppe -(R⁷)ₙ(W)ₚ, worin R⁷ eine Alkylen-Gruppe ist, W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

(i)



wobei  $R^5$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  und  $R^9$  unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus einem Wasserstoffatom, einer Hydroxyl-Gruppe, einer Alkyl-Gruppe, einer substituierten Alkyl-Gruppe, einer Alkoxy-Gruppe, einer substituierten Alkoxy-Gruppe, einer Amino-Gruppe, einer Alkylamino-Gruppe, einer Dialkylamino-Gruppe, einer Aryl-Gruppe, einer Acyl-Gruppe, einer Acylamino-Gruppe, einer Acyloxy-Gruppe, einer Aminoacyl-Gruppe, einer Cyano-Gruppe, einer Cycloalkyl-Gruppe, einem Halogen, einer Carboxyl-Gruppe, einer Carboxylester-Gruppe, einer Heteroaryl-Gruppe und einem Heterocyclus; und

$R^6$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einem Wasserstoffatom, einer Hydroxyl-Gruppe, einer Alkyl-Gruppe, einer substituierten Alkyl-Gruppe, einer Amino-Gruppe, einer Alkylamino-Gruppe, einer Dialkylamino-Gruppe, einer Aryl-Gruppe, einer Acyl-Gruppe, einer Acylamino-Gruppe, einer Acyloxy-Gruppe, einer Alkoxy-Gruppe, einer substituierten Alkoxy-Gruppe, einer Aminoacyl-Gruppe, einer Cyano-Gruppe, einer Cycloalkyl-Gruppe, einem Halogen, einer Carboxyl-Gruppe, einer Carboxylester-Gruppe, einer Heteroaryl-Gruppe, einem Heterocyclus und wobei  $R^6$  und entweder  $R^5$  oder  $R^5$  aneinandergebunden sind, um einen heterocyclischen Ring aus 4 bis 10 Atomen zu bilden, der 1 bis 3 Heteroatomen besitzt, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel;

unter dem Vorbehalt dass wenn  $n$  gleich null ist,  $R^9$  und  $R^9$  einem Wasserstoffatom entsprechen;

(ii) einer Heteroaryl-Gruppe; und

(iii) einem N-Heterocyclus, unter dem Vorbehalt, dass, wenn  $W$  ein N-Heterocyclus ist, dann  $n$  nicht gleich null ist; und

$n$  eine ganze Zahl von 0 bis 1 ist, und

$p$  eine ganze Zahl von 1 bis 3, ist unter dem Vorbehalt, dass, wenn  $n$  gleich null ist, dann  $p$  gleich 1 ist, und

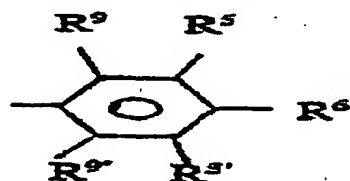
(d) einer Gruppe  $-\text{CH}(\phi)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-Q$ , wobei  $Q$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer Alkyl-Gruppe, einer Aryl-Gruppe, einer Heteroaryl-Gruppe und einem Heterocyclus,

$X'$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe oder Fluor ist;

$X''$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe oder Fluor ist, oder  $X'$  und  $X''$  zusammen eine Oxo-Gruppe bilden

$Z$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer Bindung, die  $R^1$  kovalent an  $-\text{CXX}'$ -, an Sauerstoff oder an Schwefel bindet, und worin

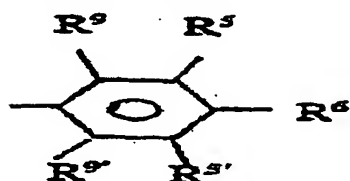
unter dem Vorbehalt, dass, wenn  $R^1$  eine Phenyl-Gruppe ist,  $R^2$  eine Methyl-Gruppe ist,  $X'$  und  $X''$  Wasserstoffatome sind,  $Z$  eine Gruppe ist die  $R^1$  kovalent an  $-\text{CXX}'$ - bindet,  $m$  gleich null ist,  $R^3$  ein Wasserstoffatom ist,  $R^3$  eine Gruppe  $-(R^7)_n(W)_p$  ist, wobei  $n$  gleich null ist und  $p$  gleich eins ist und  $W$  eine Gruppe



ist, dann (i)  $R^5$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  und  $R^6$  nicht alles Wasserstoffatome sind und (ii)  $R^5$ ,

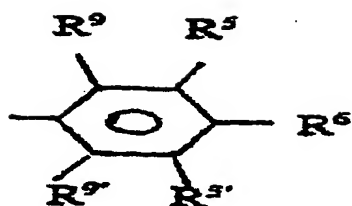
$R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  Wasserstoffatome sind und  $R^6$  eine Methoxy-Gruppe ist;

unter dem weiteren Vorbehalt, dass, wenn  $R^1$  eine 3,5-Difluorophenyl-Gruppe ist,  $R^2$  eine Methyl-Gruppe ist,  $X'$  und  $X''$  Wasserstoffatome sind,  $Z$  eine Gruppe ist die  $R^1$  kovalent an  $-\text{CXX}'$ - bindet,  $m$  gleich null ist,  $R^3$  ein Wasserstoffatom ist,  $R^3$  eine Gruppe  $-(R^7)_n(W)_p$  ist, wobei  $n$  gleich eins ist und  $p$  gleich eins ist,  $R^7$  eine Ethylen-Gruppe ist und  $W$  eine Gruppe



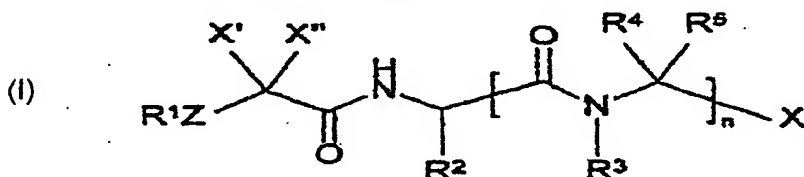
ist, dann  $R^5$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  und  $R^6$  nicht alles Wasserstoffatome sind; und

unter der noch weiteren Voraussetzung, dass, wenn  $R^1$  eine 3,5-Difluorophenyl-Gruppe ist,  $R^2$  eine Methyl-Gruppe ist,  $X'$  und  $X''$  Wasserstoffatome sind,  $Z$  eine Gruppe ist die  $R^1$  kovalent an  $-\text{CXX}'$ - bindet, und  $m$  gleich null ist,  $R^3$  ein Wasserstoffatom ist,  $R^3$  eine Gruppe  $-(R^7)_n(W)_p$  ist, wobei  $n$  gleich null ist und  $p$  gleich eins ist,  $W$  eine Gruppe



ist und  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^{9'}$  Wasserstoffatome sind, dann  $R^5$  und  $R^6$  nicht fusioniert sind, um mit dem Phenyl-Ring, an den sie gebunden sind, eine Phthalimido-Gruppe zu bilden.

9. Verbindungen, die in der Patentanmeldung WO 98122494 beschrieben sind, nämlich insbesondere eine Verbindung oder eine Mischung von Verbindungen die wirksam sind, die zelluläre Freisetzung und/oder Synthese des  $\beta$ -Amyloid-Peptids zu hemmen, wobei besagte Verbindungen durch Formel I repräsentiert sind:



worin

$R^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, substituiertes Alkyl, substituiertes Alkenyl, substituiertes Alkynyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclus;

$R^2$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom, Alkyl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclus;

jedes  $R^3$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom und Methyl und  $R^3$  zusammen mit  $R^4$  fusioniert sein kann, um eine cyclische Struktur mit 3 bis 8 Atomen zu bilden, die optional mit einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe fusioniert ist;

jedes  $R^4$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heteroaryl, Heterocyclus, substituiertes Alkyl, substituiertes Alkenyl und substituiertes Alkynyl;

jedes  $R^5$  ist ausgewählt aus Wasserstoffatom und Methyl oder zusammen mit  $R^4$  eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet;

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  $-C(O)Y$  und  $-C(S)Y$ , wobei Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

(a) Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppen,

(b) substituiertem Alkyl-Gruppen, unter dem Vorbehalt, dass die Substitution an besagtem substituiertem Alkyl  $\alpha$ -Halogenalkyl,  $\alpha$ -Diazoalkyl,  $\alpha$ -OC(O)Alkyl, oder  $\alpha$ -OC(O)Aryl Gruppen nicht enthalten,

(c) Alkoxy- oder Thioalkoxy-Gruppen,

(d) substituierte Alkoxy- oder substituierte Thioalkoxy-Gruppen;

(e) Hydroxy-Gruppen,

(f) Aryl-Gruppen,

(g) Heteroaryl-Gruppen,

(h) heterocyclische Gruppen,

(i)  $-NR'R''$ , wobei  $R'$  und  $R''$  unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoffatom, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkyl, substituiertes Alkenyl, substituiertes Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclus, wobei einer der Reste  $R'$  oder  $R''$  eine Hydroxy- oder Alkoxy-Gruppe ist, und wobei  $R'$  und  $R''$  miteinander eine cyclische Gruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden, die optional 1 bis 2 zusätzliche Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, die optional substituiert sind mit einem oder mehreren Alkyl-, Alkoxy- oder Carboxylalkyl Gruppen, enthält,

(j)  $-NHSO_2-R^8$ , wobei  $R^8$  ausgewählt ist aus Alkyl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclus,

(k)  $-NR^9NR^{10}R^{10}$ , wobei  $R^9$  Wasserstoffatom oder Alkyl ist, und jedes  $R^{10}$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoffatom, Alkyl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclus, und

(l)  $-ONR^9[C(O)O]_2R^{10}$ , wobei z gleich null oder eins ist,  $R^9$  und  $R^{10}$  wie oben definiert sind;

X auch  $-CR^6R^6Y'$  sein kann, wobei jedes  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclus und  $Y'$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyl, Amino, Thiol, Alkoxy, substituiertes Alkoxy, Thioalkoxy, substituiertes Thioalkoxy,  $-OC(O)R^7$ ,  $-SSR^7$ ,  $-SSC(O)R^7$  wobei  $R^7$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclus,

$X'$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, oder Fluor ist;

$X''$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-Gruppe, oder Fluor ist, oder  $X'$  und  $X''$  zusammen eine oxo-Gruppe bilden,

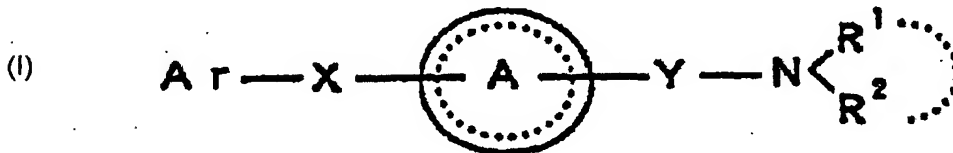
Z ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer Bindung, die  $R^1$  kovalent an  $-CXX-$ , Sauerstoff und Schwefel

bindet;

n eine ganze Zahl von 1 bis 2 ist; und

pharmazeutisch akzeptable Salze davon unter den Vorbehalten dass:

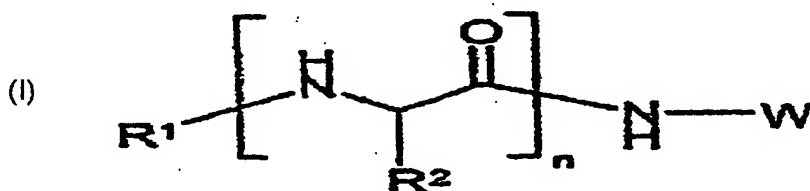
- A. wenn R<sup>1</sup> eine Phenyl-Gruppe oder eine 3-Nitrophenylgruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>4</sup> eine Gruppe -CH(OH)CH<sub>3</sub> ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist X nicht -C(O)OH;
- B. wenn R<sup>1</sup> eine Phenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>4</sup> eine Gruppe -CH(OH)CH<sub>3</sub> abgeleitet von D-Threonin ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist X nicht -C(O)OH oder -C(O)OCH<sub>3</sub>;
- C. wenn R<sup>1</sup> eine Phenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>4</sup> eine Benzyl-Gruppe ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X eine Methoxycarbonyl-Gruppe ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist R<sup>3</sup> nicht Methyl;
- D. wenn R<sup>1</sup> eine iso-Propyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Gruppe -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub> ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>4</sup> eine iso-Butyl-Gruppe ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' sind Wasserstoffatome, Z ist eine Bindung, und n ist 1, dann ist X nicht -C(O)OCH<sub>3</sub>;
- E. wenn R<sup>1</sup> eine Phenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X eine Gruppe -C(O)OCH<sub>3</sub> ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann bilden R<sup>3</sup>, das Stickstoffatom, das an R<sup>3</sup> gebunden ist, und R<sup>4</sup> nicht 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-2-yl oder Pyrrolidin-2-yl;
- F. wenn R<sup>1</sup> eine Phenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X eine Gruppe -C(O)OCH<sub>3</sub> ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist R<sup>4</sup> nicht 4-Amino-n-butyl;
- G. wenn R<sup>1</sup> eine 3-Nitrophenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>4</sup> eine Gruppe -CH(OH)CH<sub>3</sub> ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist X nicht -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>OH;
- H. wenn R<sup>1</sup> eine Phenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X eine Gruppe -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist R<sup>4</sup> nicht Benzyl oder Ethyl;
- I. wenn R<sup>1</sup> eine 3,5-Difluorophenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>4</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist X nicht -CHOHφ;
- J. wenn R<sup>1</sup> eine 3,5-Difluorophenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>4</sup> eine Phenyl-Gruppe abgeleitet aus D-Phenylglycine ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist X nicht -CHOHφ oder -CH<sub>2</sub>OH;
- K. wenn R<sup>1</sup> eine N-(2-Pyrrolidinonyl)-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>4</sup> eine Benzyl-Gruppe ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist X nicht -C(O)OCH<sub>3</sub>;
- L. wenn R<sup>1</sup> eine 3,5-Difluorophenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe abgeleitet aus D-Alanin ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>4</sup> eine Phenyl-Gruppe abgeleitet aus D-Phenylglycin ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist X nicht -C(O)NH-Benzyl;
- M. wenn R<sup>1</sup> eine 3,5-Difluorophenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist X nicht -CH<sub>2</sub>OH;
- N. wenn R<sup>1</sup> eine 3,5-Difluorophenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>4</sup> eine 4-Phenylphenyl-Gruppe ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist X nicht -C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; und
- O. wenn R<sup>1</sup> eine 3,5-Difluorophenyl-Gruppe ist, R<sup>2</sup> eine Methyl-Gruppe ist, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom ist, R<sup>4</sup> eine Phenyl-Gruppe abgeleitet aus D-Phenylglycine ist, R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist, X' und X'' Wasserstoffatome sind, Z eine Bindung ist, und n gleich 1 ist, dann ist X nicht -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)φ.
10. Verbindungen, die in der Patentanmeldung WO 00/31021 beschrieben sind, nämlich insbesondere Verbindungen, die durch die allgemeine Formel (I) repräsentiert sind,



Salze davon oder Pro-Drugs derselben, die eine ausgezeichnete Wirkung in der Hemmung der Produktion/Sekretion des  $\beta$ -Amyloid-Proteins haben, worin Ar eine aromatische Gruppe repräsentiert; X und Y jeweils eine divalente Gruppe ausgewählt aus -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>8</sup>-, -CONR<sup>8</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>- und -COO- (worin R<sup>8</sup> H, Hydrocarbyl oder Acyl repräsentiert) repräsentieren, oder eine divalente aliphatische (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Hydrocarbyl-Gruppe, die optional eine oder zwei dieser divalenten Gruppen enthält; R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils H oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl-Gruppe repräsentieren, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Stickstoff-enhaltenden Heterocyclus bilden können, und der Ring A einen monocyclischen aromatischen Ring repräsentiert.

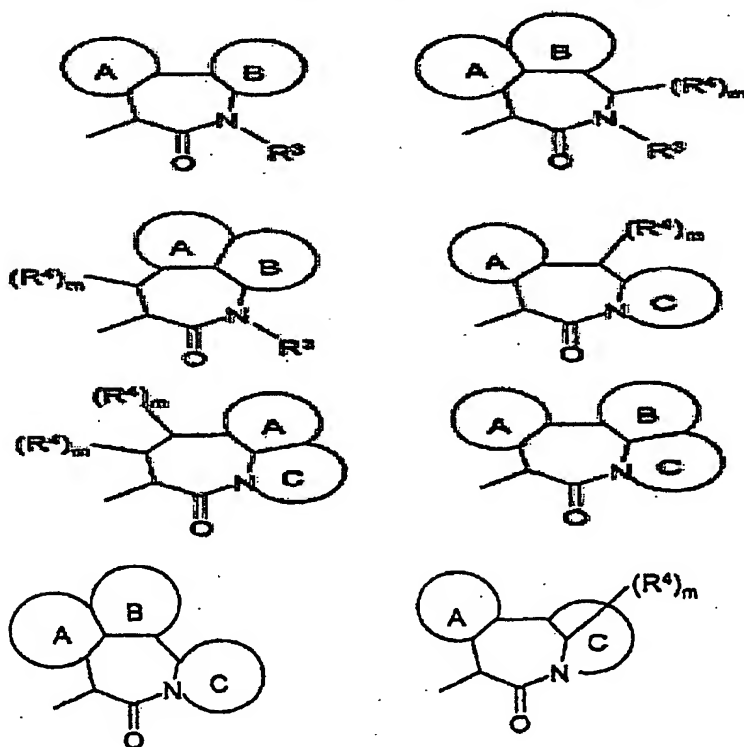
11. Verbindungen, die in der Patentanmeldung WO 99/32453 beschrieben sind, nämlich insbesondere eine Verbindung der Formel I:





worin

W ein substituiertes  $\epsilon$ -Caprolactam ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



worin

Ring A zusammen mit den Atomen des  $\epsilon$ -Caprolactams, an das er gebunden ist, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, substituiertes Cycloalkenyl, Heteroaryl und Heterocyclus, bildet;

Ring B zusammen mit den Atomen des  $\epsilon$ -Caprolactams, an das er gebunden ist, einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, substituiertes Cycloalkenyl, Heteroaryl und Heterocyclus, bildet;

Ring C zusammen mit den Atomen des  $\epsilon$ -Caprolactams, an das er gebunden ist, eine Heteroaryl-Gruppe oder einen heterocyclischen Ring bildet;

$R^1$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom und einer amino-blockierenden Gruppe;

jedes  $R^2$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom, Alkyl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkynyl, Aryl, Cycloalkyl, Heteroaryl und Heterocyclus;

$R^3$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom, Alkyl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkynyl, Acyl, Aryl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, substituiertes Cycloalkenyl, Heteroaryl und Heterocyclus;

jedes  $R^4$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, substituiertes Alkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkynyl, Aryl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, substituiertes Cycloalkenyl, Heteroaryl und Heterocyclus;

m eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist; n eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist;

und Salze davon.

[0022] Im folgenden wird die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels erläutert:

50 mg 5-amino-7-methyl-5,7-dihydro-6H-dibenz[b,d]azepin-6-one wurden unter Mitverwendung von Polysorbat, Glycerol, Sorbitol, Zellulose und Talkum als Träger- und Hilfsstoffe in bekannter Weise zu Tabletten verarbeitet.

# DE 100 43 282 A 1

## Patentansprüche

1. Verwendung von Inhibitoren der Amyloid- $\beta$ -Protein-Bildung und/oder Amyloid- $\beta$ -Protein-Sekretion zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten mit Ausnahme der Alzheimer-Erkrankung, des Down-Syndroms und cerebraler Hämorrhagien des holländischen Typs. 5
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Inhibitoren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, rheumatischen Erkrankungen, ischämischen Erkrankungen wie z. B. Schlaganfall oder Herzinfarkt, traumatischen Erkrankungen, entzündlichen Erkrankungen, Sepsis, Colitiden, Infektionserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, degenerativen und altersabhängigen Erkrankungen und/oder Ulcuserkrankungen verwendet werden. 10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65